

## 第 8 号様式

## 論文審査の要旨

|  |                    |    |       |
|--|--------------------|----|-------|
| 博士の専攻分野の名称   | 博 士 （ 医 学 ）        | 氏名 | 山村 崇尚 |
| 学位授与の要件  | 学位規則第 4 条第①・ 2 項該当 |    |       |
| <p>論文題目</p> <p>Association of thalamic hyperactivity with treatment-resistant depression and poor response in early treatment for major depression: A resting-state fMRI study using fractional amplitude of low-frequency fluctuations<br/> (視床の過活動と治療抵抗性うつ病及びうつ病の不良な治療反応性との関連・安静時 fMRI 研究)</p>   |                    |    |       |
| <p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 相澤 秀紀 ⑩</p> <p>審査委員 教 授 今泉 和則</p> <p>審査委員 教 授 栗栖 薫</p>   |                    |    |       |
| <p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>新規抗うつ薬の開発に伴いうつ病の治療成績は向上しているが、10–30%の患者は治療反応に乏しく治療抵抗性うつ病と呼ばれ、有効な治療法を開発するための生物学的な病態解明が求められている。近年、治療抵抗性うつ病の生物学的な病態を明らかにするため、安静時 fMRI を使用した研究が行われている。治療抵抗性うつ病に関与する神経回路として膝下帯状回の安静時自発的脳活動の機能的結合性の亢進などが指摘されている。一方、うつ病の薬物治療反応に関与する脳神経回路として、前頭葉と視床の安静時自発的脳活動の機能的結合性の低下などが指摘されている。そこで、本研究では、1) 治療抵抗性うつ病、治療初期のうつ病、健常者の間で安静時自発的脳活動の差異を検討し、2) 治療初期のうつ病の治療反応性と安静時自発的脳活動が相関するかを検証した。</p> <p>被験者は全員右利きで、健常対照者 26 名（平均年齢 45.3 歳、男性 11 名、女性 15 名）、抗うつ薬治療初期のうつ病患者 16 名（平均年齢 45.7 歳、男性 7 名、女性 9 名）、作用機序の異なる 2 種類以上の抗うつ薬治療により寛解しない治療抵抗性うつ病患者 16 名（平均年齢 44.6 歳、男性 10 名、女性 6 名）を対象とした。治療抵抗性うつ病患者は、Maudsley Staging Method を用いて、病期、症状の重症度、無効薬剤量、増強療法、電気けいれん療法の 5 側面から治療抵抗性の強度を総合評価した（軽度 5 名、中程度 9 名、重度 2 名）。治療初期のうつ病患者（平均値 = 15.4、標準偏差 = 3.1）及び治療抵抗性うつ病患者（平均値 = 13.6、標準偏差 = 3.8）は、Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) を用いてうつ病の重症度を評価した。治療初期のうつ病患者は、初診時と 6 週後に測定した</p> |                    |    |       |

HRSD の変化量{(初診時の得点) - (6 週後の得点) / (初診時の得点)} × 100 を用いて治療反応性を評価した。各被験者には、3 Tesla の fMRI 撮像機を使用して、5 分間の安静閉眼時脳機能画像の撮像を行った。安静時の自発的脳活動を評価するため、脳機能画像の低周波数帯域 (0.01-0.08 Hz) から、局所的な自発的神経活動の強度の指標とされる **fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF)** を算出した。安静時自発的脳活動に及ぼす疾患群の影響を明らかにするため、分散分析を行った。さらに、難治性うつ病と治療初期のうつ病の間で安静時自発的脳神経活動に差があり、尚かつ初期抗うつ薬治療による症状の変化量と関連する脳領域を明らかにするため、難治性うつ病と治療初期のうつ病の間で安静時脳機能活動に差がある脳領域を *t* 検定で検出し、その脳領域の fALFF と HRSD の相関を算出した。分散分析及び *t* 検定の有意水準は、多重比較の補正をしない  $p < 0.005$  及びクラスターサイズ  $\geq 20$  を使用した。また、相関解析の有意水準は、 $p < 0.05$  を使用した。研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施し、すべての被験者に対して研究内容について十分な説明を行い文書にて同意を得た。

結果は、以下のごとくまとめられる。第 1 に、治療抵抗性うつ病は、治療初期のうつ病と比べて右下前頭回三角部、中後頭回、右視床、右縁上回、小脳虫部の安静時自発的脳活動が亢進していた。第 2 に、上記の領域のうち、右視床の安静時自発的脳活動は、治療初期うつ病の 6 週間後の抗うつ薬による治療反応性と負の相関を示した。第 3 に、治療抵抗性うつ病と治療初期のうつ病は、健常対照よりも楔前部及び右下頭頂小葉の安静時自発的脳活動が亢進していた。

本研究では、治療抵抗性うつ病の右視床の安静時自発的脳活動は、治療初期のうつ病及び健常対照よりも高かったこと、治療初期のうつ病の抗うつ薬治療において右視床の安静時自発的脳活動が高いほど抑うつ症状の改善率は少なかったことから、右視床の過活動は、うつ病の治療抵抗性を反映する生物学的な指標となる可能性が示唆された。また、視床は、前頭皮質-淡蒼球-視床回路を構成し、情動知覚ネットワーク、情動調整ネットワーク、実行機能ネットワークの役割を担っていることから、右視床の過剰な安静時自発的脳活動が、情動の知覚・調整に関する神経回路の機能異常を引き起こしている可能性が示唆された。前頭皮質-視床の神経回路が治療抵抗性うつ病の病態に関与する可能性は指摘されていたが、本研究は治療抵抗性うつ病の安静時自発的脳活動の変化が、治療初期のうつ病の不良な治療反応性とも関連することを明らかにしたもので、うつ病の治療抵抗性メカニズムを理解する上で重要な知見と考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。